

PCT

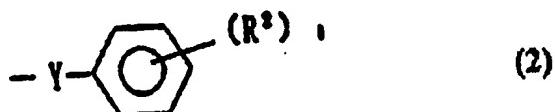
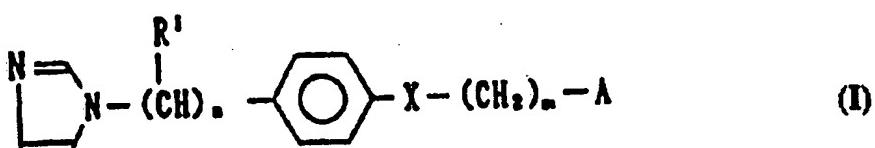


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 233/58, 233/60, 233/61 // A61K 31/415		A1	(11) 国際公開番号 WO95/29163															
			(43) 国際公開日 1995年11月2日(02.11.95)															
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00827</p> <p>(22) 国際出願日 1995年4月26日(26.04.95)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table> <tr><td>特願平6/111952</td><td>1994年4月27日(27.04.94)</td><td>JP</td></tr> <tr><td>特願平6/204421</td><td>1994年8月5日(05.08.94)</td><td>JP</td></tr> <tr><td>特願平6/228940</td><td>1994年8月30日(30.08.94)</td><td>JP</td></tr> <tr><td>特願平6/314094</td><td>1994年11月24日(24.11.94)</td><td>JP</td></tr> <tr><td>特願平6/315631</td><td>1994年11月25日(25.11.94)</td><td>JP</td></tr> </table> <p>(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (73) 発明者／出願人（米国についてのみ） 星月信夫(MOCHIZUKI, Nobuo)[JP/JP] 内田誠一(UCHIDA, Seiichi)[JP/JP] 汲田 泉(KUMITA, Izumi)[JP/JP] 宮本裕之(MIYAMOTO, Hiroyuki)[JP/JP] 市原裕美(ICHIHARA, Hiromi)[JP/JP] 〒250-02 神奈川県小田原市高田字柳町345 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		特願平6/111952	1994年4月27日(27.04.94)	JP	特願平6/204421	1994年8月5日(05.08.94)	JP	特願平6/228940	1994年8月30日(30.08.94)	JP	特願平6/314094	1994年11月24日(24.11.94)	JP	特願平6/315631	1994年11月25日(25.11.94)	JP	<p>(74) 代理人 弁理士 東海裕作(TOKAI, Yusaku) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>添付公開書類</p> <p>国際調査報告書</p>	
特願平6/111952	1994年4月27日(27.04.94)	JP																
特願平6/204421	1994年8月5日(05.08.94)	JP																
特願平6/228940	1994年8月30日(30.08.94)	JP																
特願平6/314094	1994年11月24日(24.11.94)	JP																
特願平6/315631	1994年11月25日(25.11.94)	JP																

(54) Title : IMIDAZOLE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 イミダゾール誘導体及びその製造方法



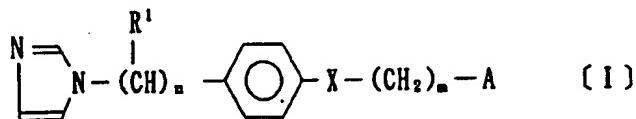
(57) Abstract

A novel imidazole derivative represented by general formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, useful as excellent antihyperlipemic and antiarteriosclerotic, wherein R¹ represents hydrogen or lower alkyl; n represents 0 or 1; X represents N-R¹ (r¹ representing hydrogen or lower alkyl), O, S, SO, SO₂, CH₂, CH(CH₃), CONH or C(r²)=NO (r² representing hydrogen or lower alkyl); m represents an integer of 0.1 to 12; and A represents methyl or a group represented by general formula (2) wherein Y represents N-R³ (r³ representing hydrogen or lower alkyl), N(r⁴)SO₂ (r⁴ representing hydrogen or lower alkyl), O, S, SO, SO₂, CH₂, CH(CH₃), CONH or C(r⁵)=NO(r⁶ representing hydrogen or lower alkyl); R² represents halogen, lower alkyl, lower alkoxy, cycloalkyl or COOr⁶ (r⁶ representing hydrogen or lower alkyl); and 1 represents 0, 1, 2 or 3; provided that m represents an integer of 6 to 9 when A is methyl, that m represents an integer of 0, 1 to 6 when A is a group of general formula (2) and that X and Y represent each CH₂ when m is 0.

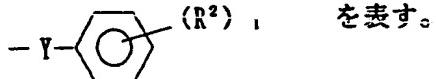
(57) 要約

本発明は、優れた抗高脂血症薬、動脈硬化症の治療薬として有用な、新規なイミダゾール誘導体及びその製造方法を提供するものである。

更に詳しくは、一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を表し、 n は 0 または 1 を表し、 X は $\text{N}-\text{r}^1$ (r^1 は水素原子または低級アルキル基を表す)、O、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、CONH または $\text{C}(\text{r}^2)=\text{NO}$ (r^2 は水素原子または低級アルキル基を表す) を表し、 m は 0 又は 1 から 12 の整数を表し、 A はメチル基または式



(式中、 Y は、 $\text{N}-\text{r}^3$ (r^3 は水素原子または低級アルキル基を表す)、 $\text{N}(\text{r}^4)\text{SO}_2$ (r^4 は水素原子または低級アルキル基を表す)、O、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、CONH または $\text{C}(\text{r}^5)=\text{NO}$ (r^5 は水素原子または低級アルキル基を表す) を表し、 R^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又は COOR^6 (r^6 は水素原子または低級アルキル基を表す) を表し、1 は 0、1、2 又は 3 を表す)

但し、 A がメチル基の場合は、 m は 6 から 9 の整数を表し、

A が式

$$-\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}'-(\text{CH}_2)_m-\text{A}$$

更に m が 0 の場合は、 X 及び Y は CH_2 を表す] で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩及びその製造方法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SDE	スードン
AU	オーストラリア	FIR	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	ベルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SIK	スロヴェニア
BF	ベルギナ・ファン	GB	イギリス	MC	モナコ	SN	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SZ	セネガル
BI	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TDD	スウェーデン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	トーゴ
CA	カナダ	IIS	アイルランド	MR	モーリタニア	TM	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IST	イスランド	MW	マラウイ	TT	トルクメニスタン
CG	コンゴー	IT	イタリー	MX	メキシコ	UA	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UG	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KGP	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KPP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

明細書
イミダゾール誘導体及びその製造方法

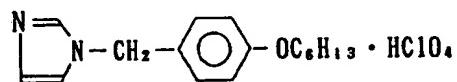
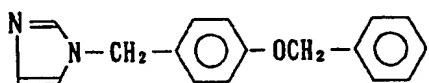
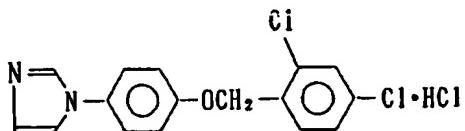
技術分野：

本発明は抗高脂血症薬、動脈硬化症の治療薬及び予防薬として有用な新規なイミダゾール誘導体及びその製造方法に関する。

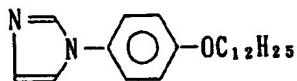
背景技術：

近年、動脈硬化等に影響を与えるコレステロール、中性脂肪をおさえる抗高脂血症薬が注目されており、代表的な薬剤としてプラバスタチン（Pravastatin）、シンバスタチン（Simvastatin）等が知られている。

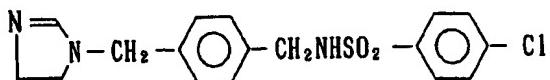
本発明に類似の化合物としては、特公昭60-18654号に下記の化合物が抗菌剤として記載されており、



また特開平2-197839号に下記の化合物が脱色防止剤として記載されており、



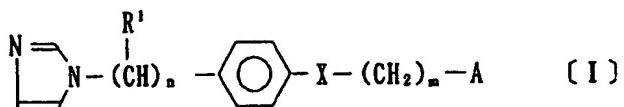
また特開平6-199791号に下記の化合物が抗アレルギー剤として記載されている。



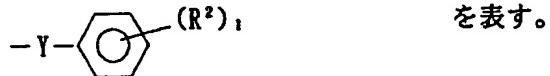
本発明は、優れた抗高脂血作用、動脈硬化症の治療および予防効果を有し、かつ、安全で副作用のない新規なイミダゾール誘導体及びその工業的に有利な製造方法を提供するものである。

発明の開示：

本発明は、一般式〔I〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩及びその製造方法に関する。



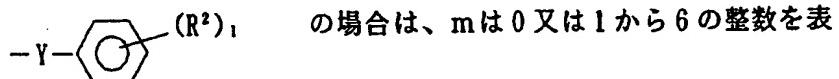
(式中、R¹は水素原子または低級アルキル基を表し、nは0または1を表し、XはN-r¹ (r¹は水素原子または低級アルキル基を表す)、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONHまたはC(r²)=NO (r²は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、mは0又は1から12の整数を表し、Aはメチル基または式



(式中、Yは、N-r³ (r³は水素原子または低級アルキル基を表す)、N(r⁴)SO₂ (r⁴は水素原子または低級アルキル基を表す)、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONHまたはC(r⁵)=NO (r⁵は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、R²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又はCOOR⁶ (r⁶は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、1は0、1、2又は3を表す。)

但し、Aがメチル基の場合は、mは6から9の整数を表し、

Aが式



し、更にmが0の場合は、X及びYはCH₂を表す)

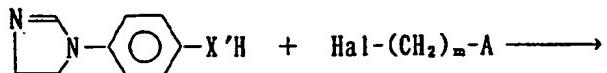
本発明の薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸および磷酸等の無機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸およびヘプタグルコン酸などの有機酸が挙げられる。

本発明において、R¹、R²、r¹、r²、r³、r⁴、r⁵およびr⁶の低級アルキル基とは、直鎖又は分枝の炭素数1から6のアルキル基、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基であり、R²のハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素であり、低級アルコキシ基とは、直鎖又は分枝の炭素数1から6のアルコキシ基、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基およびsec-ブトキシ基である。またR²のシクロアルキル基は炭素数3から7である。

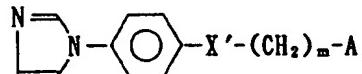
本発明化合物は以下の製造方法で製造することができる。

(1) η が 0 である化合物を製造する場合；

(1) XがN-r¹、0、S又はC(r²)=NOの場合:



[11]



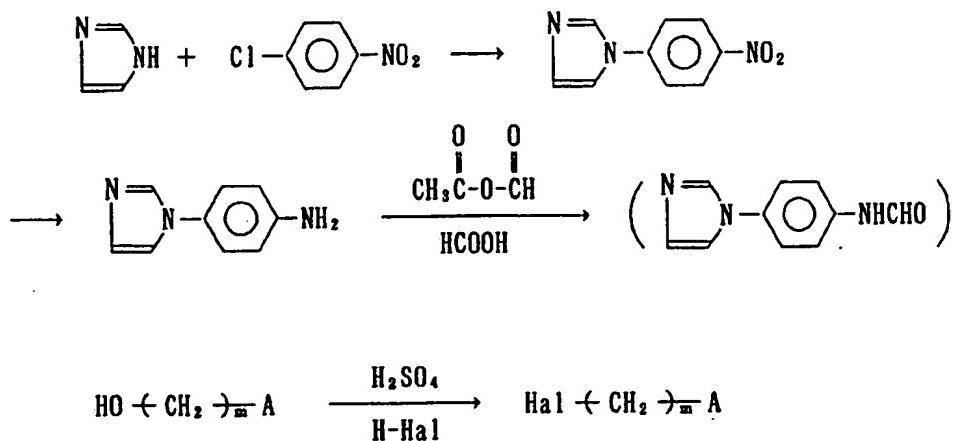
[1 ']

(式中、X' は N - r¹ 、 O、 S または C (r²) =NO を、 Hal はハロゲン原子をそれぞれ表す。)

反応は、DMF、THF、HMPA等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド等の塩基の存在下、-20℃から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から50℃付近の温度範囲で30分から数10時間かけて行なわれる。

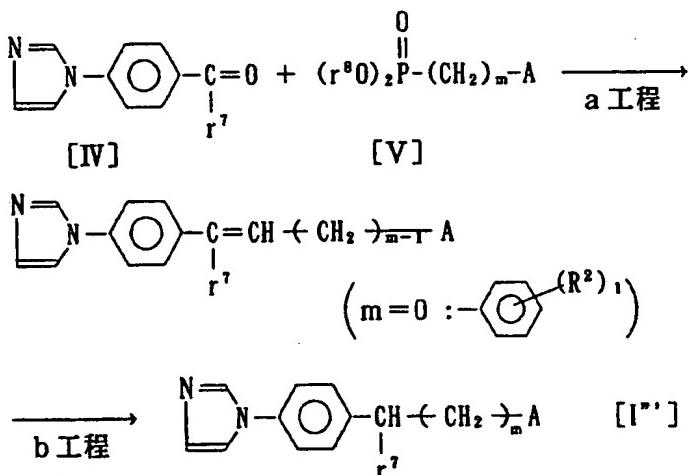
なお、XがN- r' で、 r' が水素原子の場合には、副反応を防ぐため、水素原子の1つをホルミル基等で保護して反応させる方法が好ましく採用される。

化合物〔II〕あるいは化合物〔III〕で表わされる化合物は、例えば、下記反応式に従って製造することができる。



また、XがSO又はSO₂である化合物の場合は、対応するチオエーテル化合物を過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸などの適当な酸化剤による酸化することにより製造することができる。

(2) XがCH₂又はCH(CH₃)の場合:



(式中、r⁷は水素原子又はメチル基を表し、r⁸は低級アルキル基を表す。)

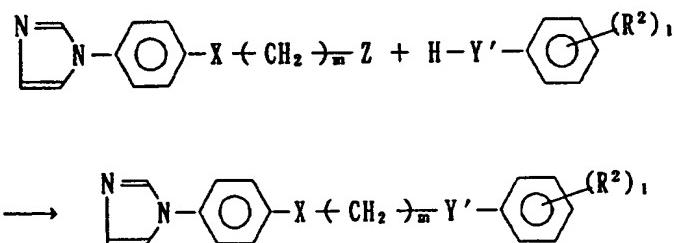
a工程の反応は通常のウィティヒーホーナー反応条件で行われる。即ち反応は、THF、DME等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム-t-

ブトキシド、炭酸カリウム等の塩基の存在下、好ましくは窒素等の不活性ガス雰囲気下、-20°Cから50°C、好ましくは-5°Cから室温付近の温度で30分から数10時間かけて行われる。

反応終了後は通常の後処理を行うことにより、中間体を単離し、次のb工程の還元反応を行なわせしめる。すなわち、パラジウム等の触媒を用い、通常の接触還元を行なうことにより、目的物を得ることができる。

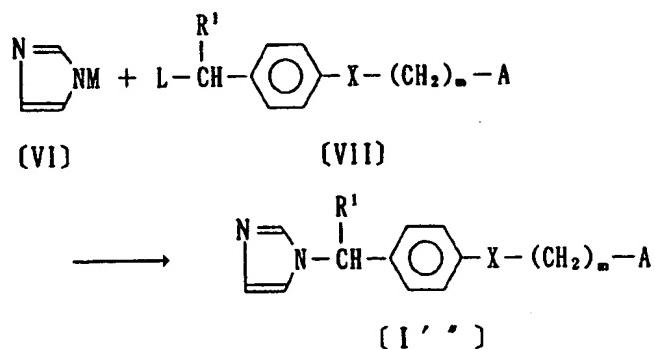
(3) AがY'-C_nH_{2n-1}(R²)₁である化合物の場合：

この場合、下記反応式に従っても本発明化合物を得ることができる。



(式中、Zはハロゲン原子、CH₃SO₂O、p-Me-Ph-SO₂O等の脱離基を、Y'はNH、O又はSをそれぞれ表す。)

[2] nが1である化合物を製造する場合：



(式中、R¹、X、m及びAは前記と同じ意味を表し、Mは水素原子又はアルカリ金属を表し、Lは脱離基を表す。)

好ましい脱離基Lとしては、塩素、臭素などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基およびヒ

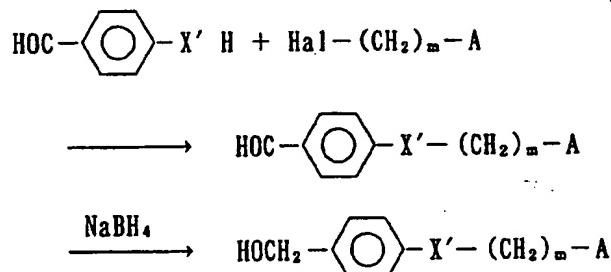
ドロキシ基などが挙げられる。

イミダゾール [VI] と一般式 [VII] で表される化合物の反応は、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、エタノールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル磷酸トリアミド等のアミド類などの有機溶媒又は水中で、0°Cから用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から用いる溶媒の沸点まで、又は溶媒なしに80°Cから200°C、好ましくは100°Cから180°Cの温度で、p-トルエンスルホン酸、銅粉、沃素化アルカリのような触媒の存在下又は非存在下に行われる。

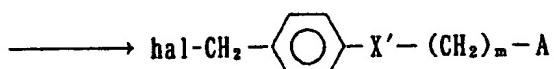
イミダゾールは、遊離状態又はイミダゾールと水素化アルカリ、アルカリアミド、アルカリアルコラート、水酸化アルカリ等から得ることができるアルカリ塩の形で使用することができる。

又は、遊離状態のイミダゾールと一般式 [VII] で表される化合物を、前記溶媒中、炭酸アルカリのような塩基存在下、0°Cから用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から用いる溶媒の沸点で反応させる。

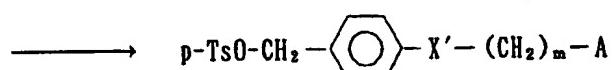
一般式 [VII] で表される化合物は、例えば下記反応に従って製造することができる。



[VII - 1]

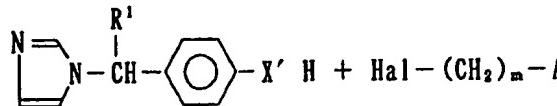


[VII - 2]



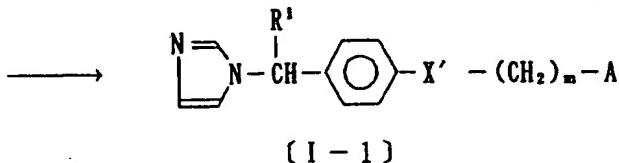
[VII - 3]

(式中、X' はN-r¹、O、S又はC(r²)=NOを、Hal及びhalはハロゲン原子を表す。また、r¹、r²は、水素原子または低級アルキル基を表す。)



(VIII)

(III)



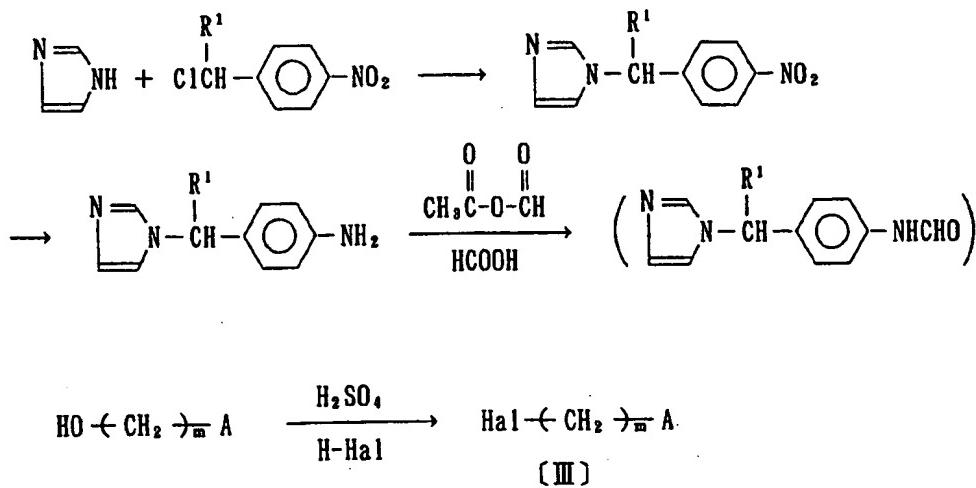
(I-1)

(式中、X' はN-r¹、O、S又はC(r²)=NOを、Halはハロゲン原子を表す。r¹、r²は、前記と同様である。)

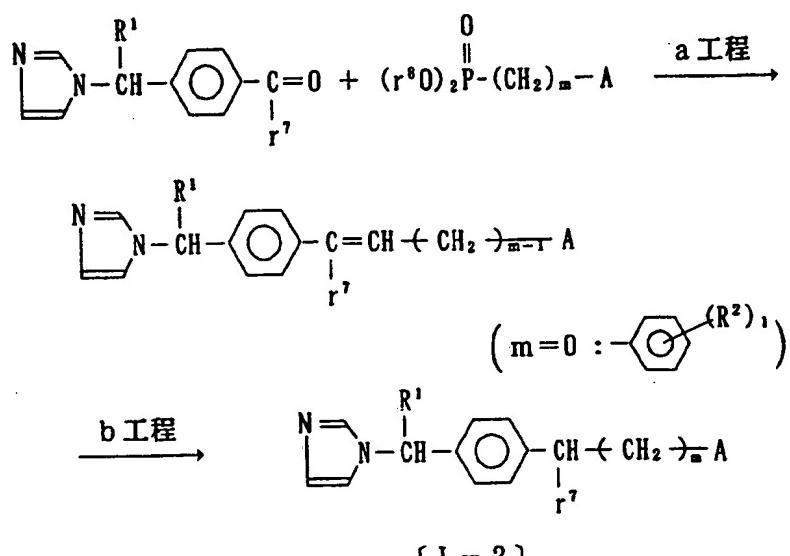
反応は、DMF等の不活性有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、-20°Cから用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から穏やかな加熱条件下で30分から数10時間かけて行なわれる。

XがN-r¹でr¹が水素原子の場合、水素原子を保護しなくとも反応は進行するが副反応を防ぐため、水素原子の1つをホルミル基等で保護して反応させた後、脱保護させた方が好ましい。

一般式(VIII)あるいは一般式(III)で表される化合物は、例えば下記反応式に従って製造することができる。



また、XがSO又はSO₂の化合物は、対応するチオエーテル化合物を酸化することにより製造することができる。



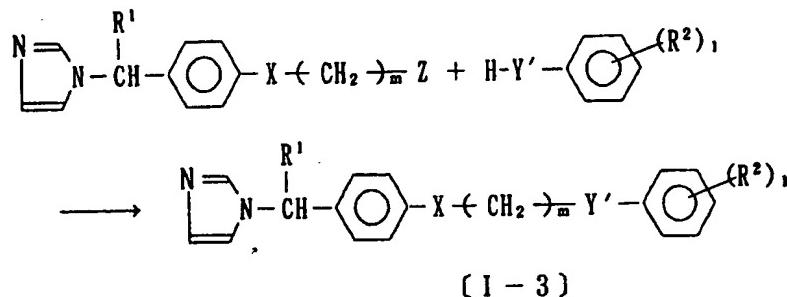
(式中、r'は水素原子またはメチル基を表し、r''は低級アルキル基を表す。)

上記a工程の反応は、通常のウィティヒーホーナー反応の反応条件、即ち、THF等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、好ましくは窒素等の不活性ガス雰囲気下に、-20°Cから50°C、好ましくは-5°Cから室温付近の温度で30分から数10時間行なわれる。

反応終了後は通常の後処理を行うことにより、中間体を単離し、次のb工程の還元、反応を行なわせる。

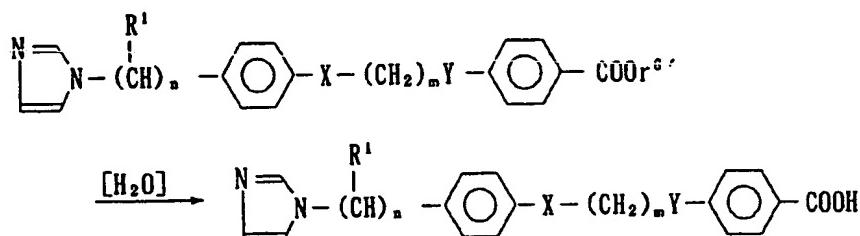
反応はパラジウム等を用い、通常の接触還元を行なうことにより、目的物を得ることができる。

AがY'-C₈H_{5-n}(R'')_nの場合は、下記反応式に従っても本発明化合物を得ることができる。



(式中、Zはハロゲン原子、CH₃、SO₂、O等の脱離基を、Y'はNH、O又はSを表す。)

またR²がCOOHである化合物は下記反応式に従って製造することができる。



(式中、r^{°'}は低級アルキル基を表す。)

上記いずれの方法で反応した場合も、反応終了後は通常の後処理を行なうことにより目的物を得ることができる。

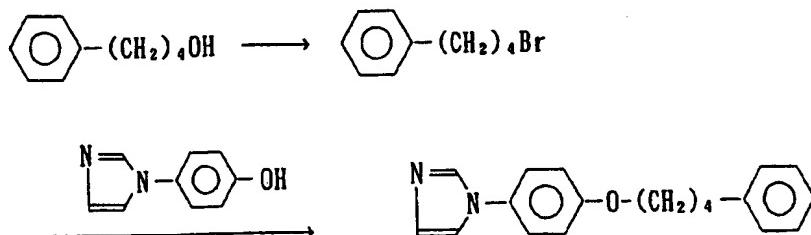
本発明化合物の構造はIR、NMR、MASS等から決定した。

発明を実施するための最良の形態：

次に実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

1-(4-(4-フェニルブトキシ)フェニル)イミダゾールの製造



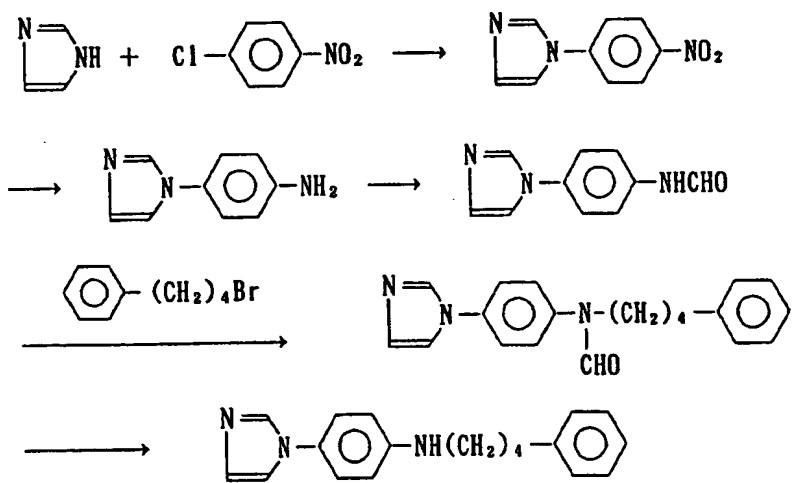
4-フェニル-1-ブタノール1.0gに、濃硫酸0.33gおよび47%臭

化水素酸水 1. 7 g を加え、140～150°Cで5時間加熱攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して4-フェニル-1-ブロモブタン 1. 25 gを得た。

4-(イミダゾール-1-イル)フェノール 0.5 g をDMF 20 ml に溶解し、60%NaH 0.14 g を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌したのち、先に得られた1-フェニル-4-ブロムブタン 0.73 g を氷冷下に滴下した。滴下終了後、室温で2時間、さらに50～60°Cで一晩攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製して、目的物 0.8 gを得た。[m.p. 55～56°C]

実施例 2

1-(4-(4-フェニルブチルアミノ)フェニル)イミダゾールの製造



イミダゾール 9.5 g を DMF 100 ml に溶解し、60%NaH 6.1 g を氷冷下に加え、30分攪拌後、室温で1時間さらに攪拌した。次いで、4-クロロニトロベンゼンを 20.0 g 加え、80～85°Cで2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、析出する結晶を濾過して乾燥し、22.5 g の 4-(イミダゾール-1-イル)ニトロベンゼンを得た。

4-(イミダゾール-1-イル)ニトロベンゼン 10.0 g を酢酸 80 ml に

溶解し、無水塩化スズ(II) 35.1 gを加えて90~95°Cで3時間攪拌した。反応液を冷却し、溶媒を減圧留去したのち、10%NaOH水溶液でpHを9~11に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、7.2 gの4-(イミダゾール-1-イル)アニリンを得た。

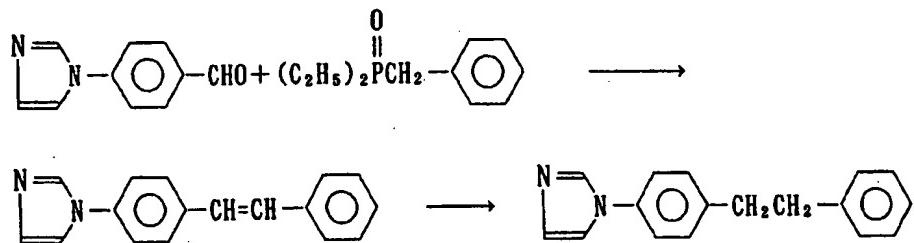
4-(イミダゾール-1-イル)アニリン 2.95 gをギ酸30mlに溶解し、氷冷下に酢酸-ギ酸の無水物4.9 gを滴下し、0~5°Cで1時間、さらに室温で1時間攪拌した。低沸点物を減圧留去し、10%NaOH水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して得られた残差をエーテル-ヘキサンで洗浄し、N-ホルミル-4-(イミダゾール-1-イル)アニリンを2.5 gを得た。

N-ホルミル-4-(イミダゾール-1-イル)アニリン 0.4 gをDMF 20mlに溶解し、60%NaH 0.1 gを氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。さらに、1-フェニル-4-ブロムエタン 0.5 gを氷冷下に滴下して、室温で1時間、さらに50~60°Cで一夜攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して残渣0.66 gを得た。

この残渣をエタノール30mlに溶解し、10%-NaOH水溶液30mlを加えて30分間加熱還流した。反応液を冷却、溶媒を低減圧留去後、水を加えて、酢酸エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して目的物0.3 gを得た。 $(n_D^{24} = 1.600)$

実施例 3

1-[4-(2-フェニル)フェニル]イミダゾールの製造



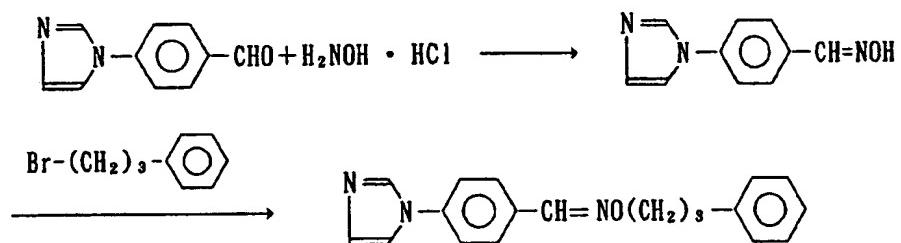
ジエチルベンジルホスホネート 1. 0 g を N₂ 気流下、乾燥 THF 50 ml に溶解し、この溶液中に 60% NaH 0. 21 g を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。全容を氷冷後、4-(イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド 0. 75 g を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製して 4-(イミダゾール-1-イル)スティルベン 0. 5 gを得た。

4-(イミダゾール-1-イル)スティルベン 0. 5 g をエタノール 30 ml に溶解させ、5% パラジウム-カーボン 0. 2 g を加え、水素ガスを充填して、室温-常圧下、16 時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンで洗浄し、目的物 0. 22 g (m. p. 85-86°C)を得た。

実施例 4

1-[4-(3-フェニルプロピルオキシミノメチル)フェニル]イミダゾールの製造



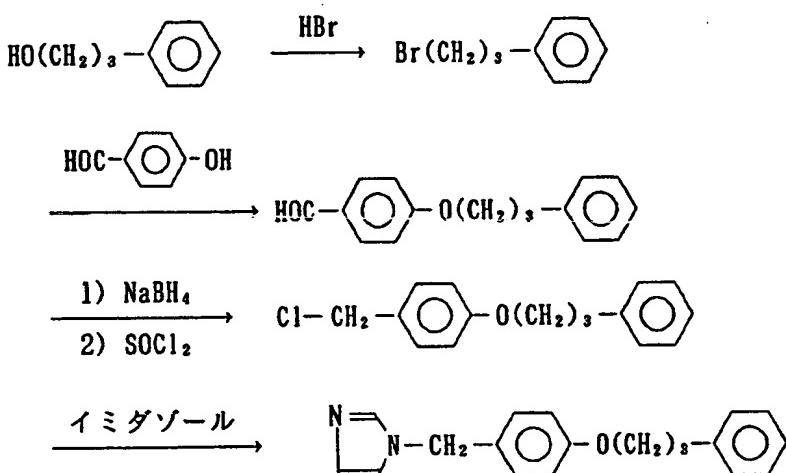
4-(1-イミダゾリル)-ベンズアルデヒド 1. 5 g を 50 ml のエタノールに溶解させ、この溶液中にヒドロキシルアミン塩酸塩 1. 27 g および 1. 0 g の炭酸ナトリウム 1. 0 g の水溶液を加え、1 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してオキシム 1. 0 g の結晶を得た。

このオキシム 0. 6 g を DMF 20 ml に溶かし、60% NaH 0. 14 g を 0°C で加え、室温で 2 時間攪拌した。ここへフェニルプロピルブロマイド 0.

6.1 g を冷却しながら加え、室温で3時間反応させた。反応液を氷水中にあけ、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して0.41 g の結晶 [m. p. 62–63°C]を得た。

実施例 5

1-[4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾールの製造



3-フェニル-1-プロパノール3.2 g に、濃硫酸1.2 g および47%臭化水素酸水6.08 g を加え、140~150°Cで5時間加熱した後、反応混合物を氷水中にあけ、酢酸エチル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4.3 g の3-フェニル-1-プロモプロパンを得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド2.77 g をDMF 30 ml に溶解し、氷冷下に60%NaH 0.95 g 加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。更に、氷冷後、3-フェニル-1-プロモプロパン4.3 g を滴下して、室温で1時間、さらに50~60°Cで一晩攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)にて精製し、4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンズアルデヒド4.9 gを得た。

4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンズアルデヒド4.9 g をエタノール30 ml に溶解して、水素化ほう素ナトリウム0.39 g を加えたのち、室温で

1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水および水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール4.1gを得た。

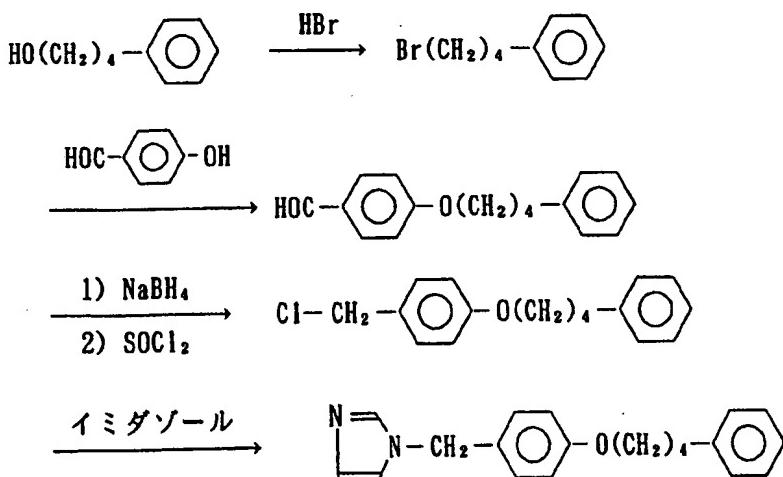
4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール3.0gをクロロホルム30mlに溶解し、塩化チオニル1.77gを滴下して室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド3.2gを得た。

イミダゾール0.43gをアセトニトリル50mlに溶解し、炭酸カリウム0.95gを加え、得られた4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド1.5gを滴下して、加熱還流下に一晩攪拌した。

反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧下留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、最終目的物0.85gを得た。(m.p. 79-82°C)

実施例 6

1-[4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジル]イミダゾールの製造



4-フェニル-1-ブタノール3.2gに、濃硫酸1.0gおよび47%臭化

水素酸水 5. 5 g を加え、140～150℃で5時間加熱攪拌した。反応終了後、氷水にあけ、酢酸エチル抽出して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、4-フェニル-1-ブロモブタン 2. 7 gを得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1. 73 g の DMF 30 ml 溶液に、氷冷下、60% NaH を 0. 57 g 加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。さらに、氷冷後、4-フェニル-1-ブロモブタンを 2. 7 g 滴下して、室温で1時間、50～60℃で一晩攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して 4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンズアルデヒド 3. 5 gを得た。

得られた 4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンズアルデヒド 3. 5 g をエタノール 30 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウムを 0. 26 g 加え、室温で1時間攪拌した。

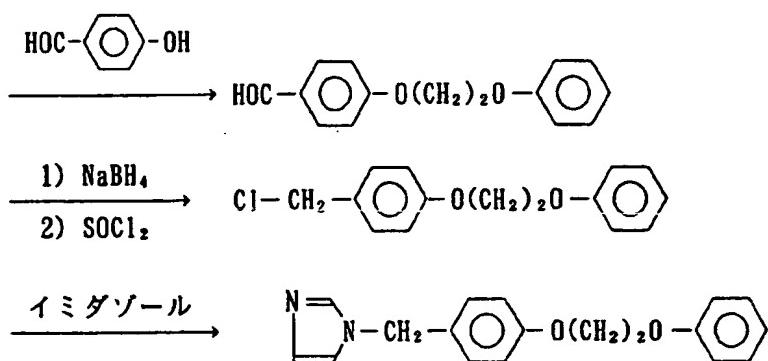
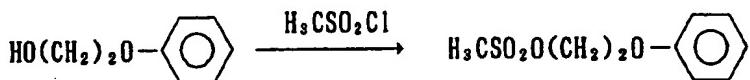
反応終了後、溶媒を減圧留去、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水および水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルアルコール 2. 9 gを得た。

4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルアルコール 2. 9 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、塩化チオニル 1. 6 g を滴下したのち室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して 4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルクロリド 3. 2 gを得た。

イミダゾール 0. 87 g をアセトニトリル 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 1. 93 g を加え、得られた 4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルクロリド 3. 2 g を滴下した後、加熱還流下一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製して、最終目的物 1. 95 gを得た。〔m. p. 60～62℃〕

実施例 7

1 - [4 - (2 - フェノキシエチルオキシ) ベンジル] イミダゾールの製造



2 - フェノキシエタノール 3. 0 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷下にトリエチルアミン 3. 3 g を加えたのち、メタンスルホニルクロリド 3. 0 g を滴下して、0 ℃で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを追加して全容を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、2 - フェノキシエチル - メタンスルホネート 4. 4 g を得た。

4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 1. 19 g を DMF 30 ml に溶解し、氷冷下、60% NaH を 0. 41 g 加えて室温まで昇温して 1 時間攪拌した。さらに、氷冷後、2 - フェノキシエチル - メタンスルホネート 2. 0 g を加えて、室温で 1 時間、50 ~ 60 ℃で一晩攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をエーテル - ヘキサン混合液で洗浄して、4 - (2 - フェノキシエチルオキシ) ベンズアルデヒド 1. 45 g を得た。

得られた 4 - (2 - フェノキシエチルオキシ) ベンズアルデヒド 1. 45 g をエタノール 30 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウム 0. 11 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル - 希塩

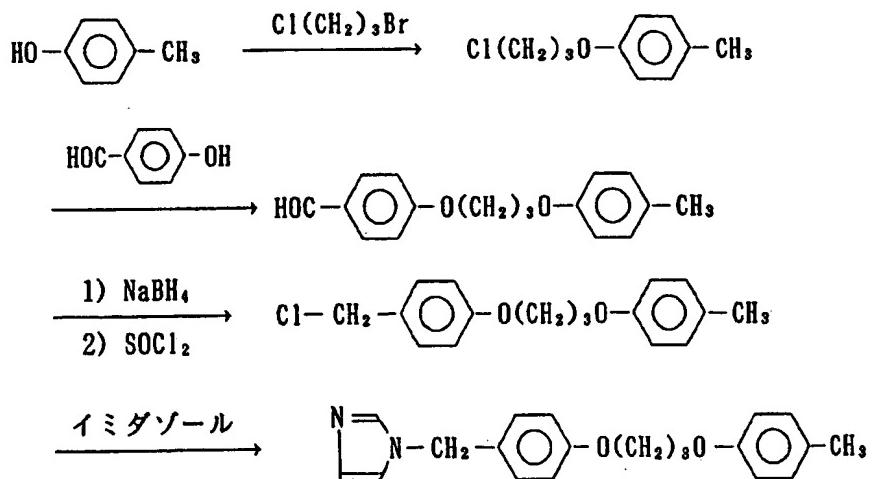
酸に溶解した。有機層を希塩酸、希アルカリ水、次いで水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルアルコール1.1gを得た。

この4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルアルコール1.1gをクロロホルム30mlに溶解し、塩化チオニル0.64gを滴下して室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルクロリド1.0gを得た。

イミダゾール0.27gのアセトニトリル50ml溶液に炭酸カリウム0.58gを加え、4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルクロリド1.0gを滴下した後、加热還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、最終目的物0.6gを得た。[m.p. 159-160°C]

実施例 8

1-[4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジル]イミダゾールの製造



p-クレゾール3.0gと3-ブロモ-1-クロロプロパン4.0gとを水2

0 m l 中、1時間加熱還流した後、水酸化ナトリウム1. 2 g を水20m l に溶解した水溶液を滴下した。さらに、2時間加熱還流した後、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希アルカリ水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、3-(4-トリルオキシ)-1-クロロプロパン3. 6 gを得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド1. 45 g のDMF 30m l 溶液に、氷冷下、60%NaHを0. 48 g 加えて室温まで昇温後1時間攪拌した。さらに、氷冷後、1-(4-トリルオキシ)-3-クロロプロパン2. 0 g を滴下した後、室温で1時間、50~60°Cで一晩攪拌した。

反応終了後、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-[3-(4-トリルオキシ)-プロピルオキシ]-ベンズアルデヒド3. 0 gを得た。

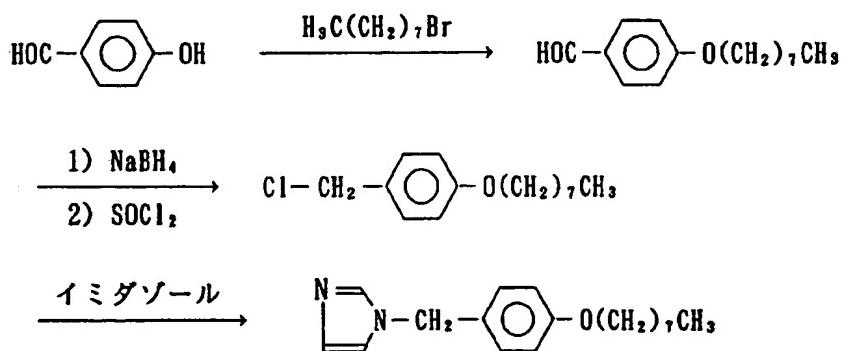
3. 0 g の4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンズアルデヒドをエタノール30m l に溶解し、水素化ほう素ナトリウム0. 21 g を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解し、酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水および水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルアルコール1. 67 gを得た。

4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルアルコール1. 67 g をクロロホルム30m l に溶解し、塩化チオニル0. 88 g を滴下して、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルクロリド1. 9 gを得た。

イミダゾール0. 49 g のアセトニトリル50m l 溶液に、炭酸カリウム1. 08 g を加え、4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルクロリド1. 9 g を滴下した後、加熱還流下、一晩攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、1. 3 g の目的物を得た。[m.p. 107-109°C]

実施例 9

1 - [(4-オクチルオキシ)ベンジル]イミダゾールの製造



4-ヒドロキシベンズアルデヒド 2.0 g を DMF 20 ml に溶解し、氷冷下に 60% NaH を 0.66 g 加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。さらに、氷冷後、n-オクチルプロミド 2.9 g を滴下して、室温で 1 時間、50~60°C で一晩攪拌した。

反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して 4-オクチルオキシベンズアルデヒド 3.55 g を得た。

4-オクチルオキシベンズアルデヒド 3.55 g をエタノール 50 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウム 0.29 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水、水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、4-オクチルオキシベンジルアルコール 2.5 g を得た。

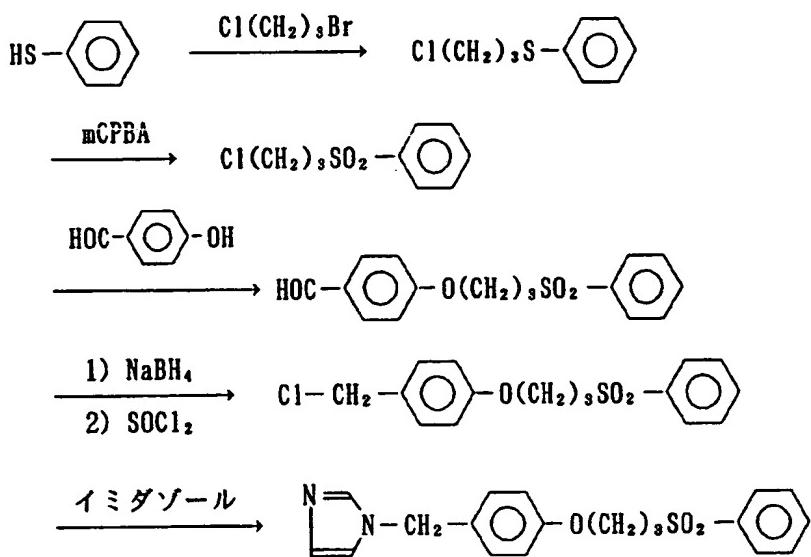
4-オクチルオキシベンジルアルコール 2.5 g をクロロホルム 20 ml に溶解し、塩化チオニル 1.48 g を滴下して室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して 4-オクチルオキシベンジルクロリド 2.2 g を得た。

イミダゾール 0.58 g のアセトニトリル 50 ml 溶液に炭酸カリウム 1.35 g を加え、4-オクチルオキシベンジルクロリド 2.2 g を滴下して、一夜加

熱還流した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製して、目的物 0.9 gを得た。[n_D^{23.4} 1.5162]

実施例 10

1-[4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾールの製造



チオフェノール 6.0 g と 3-ブロモ-1-クロロプロパン 7.8 g を水 40 ml 中で 1 時間加熱還流した後、水酸化ナトリウム 2.4 g の水 40 ml 溶液を滴下した。さらに、2 時間加熱還流したのち、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希アルカリ水、飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）にて精製して 1-クロロ-3-フェニルチオプロパン 6.5 gを得た。

得られた 1-クロロ-3-フェニルチオプロパン 1.15 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 1.2 g を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌し、さらに m-クロロ過安息香酸 1.2 g を加えて 2 時間攪拌し

た。反応終了後、氷水にあけ、クロロホルム抽出し、有機層を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して1. 5 gの1-クロロ-3-ベンゼンスルホニルプロパンを得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド0. 72 gをDMF 30 mlに溶解し、氷冷下、60%NaHを0. 3 g加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。さらに、氷冷下、1-クロロ-3-ベンゼンスルホニルプロパン1. 5 gを滴下し、室温で1時間、50~60°Cで一晩攪拌した。

反応終了後、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンズアルデヒド1. 8 gを得た。

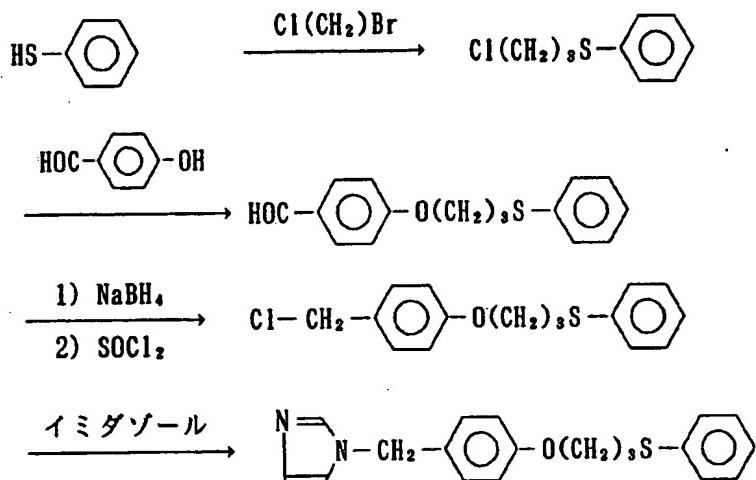
4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンズアルデヒド1. 8 gをエタノール30 mlに溶解し、水素化ほう素ナトリウム0. 11 gを加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解し、酢酸エチル層を希塩酸、水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール1. 5 gを得た。

4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール1. 5 gをクロロホルム30 mlに溶解し、塩化チオニル0. 7 gを滴下して、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド1. 6 gを得た。

イミダゾール0. 37 gのアセトニトリル50 ml溶液に、炭酸カリウム0. 82 gを加え、4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド1. 6 gを加えた後、一夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、低沸物を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製して0. 6 gの目的物を得た。[m. p. 50~52°C]

実施例 1 1

1 - [4 - (3 - フェニルチオプロピルオキシ) ベンジル] イミダゾールの製造



チオフェノール 6. 0 g と 3 - プロモ - 1 - クロロプロパン 7. 8 g を水 40 ml 中 1 時間加熱還流した後、水酸化ナトリウム 2. 4 g の水 40 ml 溶液を滴下した。さらに、2 時間加熱還流した後、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希アルカリ水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製して 1 - クロロ - 3 - フェニルチオプロパン 6. 5 g を得た。

4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 0. 69 g を DMF 30 ml に溶解し、氷冷下、60% NaH 0. 24 g を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。さらに、氷冷下、1 - クロロ - 3 - フェニルチオプロパン 1. 0 g を滴下して、室温で 1 時間、50~60°C で一晩攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して 4 - (3 - フェニルチオプロピルオキシ) - ベンズアルデヒド 1. 2 g を得た。

4 - (3 - フェニルチオプロピルオキシ) ベンズアルデヒド 1. 2 g をエタノール 30 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウム 0. 08 g を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル - 希塩酸に溶

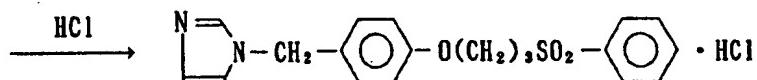
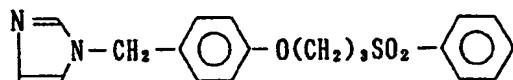
解した。酢酸エチル層を希塩酸、水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルアルコール0.65gを得た。

4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルアルコール0.65gをクロロホルム30mlに溶解し、塩化チオニル0.34gを滴下して室温で1時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルクロリド0.8gを得た。

イミダゾール0.2gのアセトニトリル50ml溶液に炭酸カリウム0.45gを加え、4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルクロリド0.8gを加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製して0.45gの目的物を得た。[m.p. 60.5-62°C]

実施例12

1-[4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾール・ハイドロクロリドの製造



1-[4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾール0.55gをエーテル-DMEの混合溶媒に溶解し、塩化水素ガスを5分吹き込んだ。析出してくる結晶を濾別して1-[4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾールの塩酸塩0.49gを得た。

[m.p. 194-196°C]

上記実施例を含め、本発明化合物の代表例を第1表及び第2表に表す。

$n = 0 :$

第 1 表

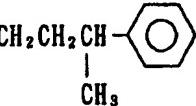
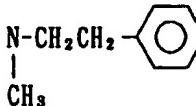
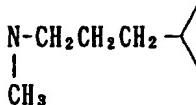
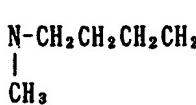
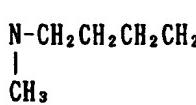
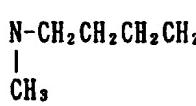
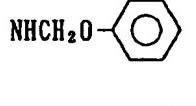
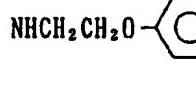
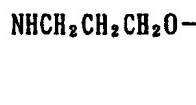
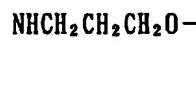
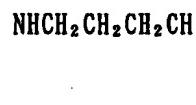
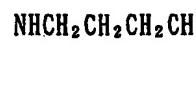
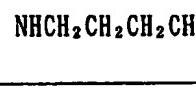
構 造 式		
化合物番号	$X-(CH_2)_n-A$	物理恒数
1 - 1	$CH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$	[85-86]
1 - 2	$CH_2CH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$	
1 - 3	$CH_2CH_2CH-\bullet\text{C}_6H_5$ CH ₃	
1 - 4	$CHCH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$ CH ₃	
1 - 5	$CH_2CH_2CH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$	$[\eta_D^{24} \ 1.5833]$
1 - 6	$CH_2CH_2CH_2CH-\bullet\text{C}_6H_5$ CH ₃	
1 - 7	$CHCH_2CH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$ CH ₃	
1 - 8	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$	
1 - 9	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH-\bullet\text{C}_6H_5$ CH ₃	
1 - 10	$CHCH_2CH_2CH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$ CH ₃	
1 - 11	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-\bullet\text{C}_6H_5$	

* 物理恒数は融点 (°C) または屈折率で示す (以下同じ)。

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-12	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1-13	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1-14	$\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[65-67]
1-15	$\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[62-63]
1-16	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[n _D ^{23.0} 1.5998]
1-17	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[87-89.5]
1-18	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HC}\ell$	[161-164]
1-19	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	[n _D ^{23.0} 1.6026]
1-20	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[n _D ^{24.0} 1.6160]
1-21	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1-22	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-23	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1-24	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[n _D ^{24.0} 1.6018]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-25	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH- 	
1-26	N-CH ₂ CH ₂ - 	
1-27	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	[78-80]
1-28	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
1-29	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
1-30	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
1-31	NHCH ₂ O- 	
1-32	NHCH ₂ CH ₂ O- 	[109-111]
1-33	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[92-93]
1-34	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[113-115]
1-35	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[122-124]
1-36	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[n _D ^{27.6} 1.6055]
1-37	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[109-111]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	$X-(CH_2)_m-A$	物理恒数 [m. p.]
1 - 3 8	$NHCH_2CH_2CH_2S-\text{C}_6\text{H}_5$	[63-65]
1 - 3 9	$NHCH_2CH_2CH_2NH-\text{C}_6\text{H}_5$	[63.2-66.0]
1 - 4 0	$N-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1 - 4 1	$N-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1 - 4 2	$N-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1 - 4 3	$N-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1 - 4 4	$N-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1 - 4 5	$N-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1 - 4 6	$OCH_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[96-97]
1 - 4 7	$OCH_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[72-75]
1 - 4 8	$OCH_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	[$n_D^{26.0}$ 1.5850]
1 - 4 9	$OCH_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[55-56]
1 - 5 0	$OCH_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
1-5 1	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
1-5 2	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
1-5 3	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	[53-54]
1-5 4	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
1-5 5	S(CH ₂) ₄ -  O	[n _D ^{28.0} 1.6094]
1-5 6	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -  · HCl	[157-158]
1-5 7	SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	[n _D ^{24.0} 1.6459]
1-5 8	OCH ₂ O- 	
1-5 9	OCH ₂ CH ₂ O- 	[138-140]
1-6 0	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[75-76]
1-6 1	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[92-94]
1-6 2	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[39-41]
1-6 3	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[78-80]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-64	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ S- 	[62-64]
1-65	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-  · HCl	[138-140]
1-66	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH- 	[103-104]
1-67	OCH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[138-139]
1-68	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[136-139]
1-69	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[128-129]
1-70	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[105-106]
1-71	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ -  · HCl	[194-196]
1-72	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ - 	[135-137]
1-73	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  · HCl	[123-126]
1-74	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
1-75	CHCH ₂ CH ₂ O-  CH ₃	
1-76	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
1-77	CHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  CH ₃	
1-78	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	

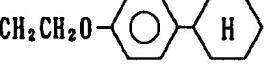
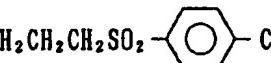
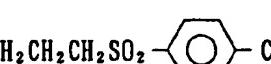
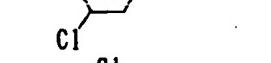
第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-79		
1-80		
1-81		
1-82		[88.5-90]
1-83		[95-97]
1-84		[54-55]
1-85		[72-74]
1-86		[82-84]
1-87		[145-148]
1-88		[119-121]
1-89		[67-69]
1-90		[アモルファス]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	$X-(CH_2)_m-A$	物理恒数
1-91	$NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Bu^t$	[106-108]
1-92	$NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Bu^t$	[79-81]
1-93	$O-CH_2-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-Bu^t$	[n _D ^{26.0} 1.5682]
1-94	$O-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	[96-97]
1-95	$O-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-CH_3$	[87-89]
1-96	$O-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Pr^t$	[n _D ^{26.2} 1.5757]
1-97	$O-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$	[78-80]
1-98	$O-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-OCH_3$	[66-67]
1-99	$O-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Bu^t$	[43-44]
1-100	$O-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Bu^t$	[34-35]
1-101	$O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Bu^t$	[95-97]
1-102	$O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-Bu^t$	[118-120]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
1-103	NH-CH ₂ CH ₂ O- 	[129-131]
1-104	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ -  COOCH ₃	
1-105	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	
1-106	CH ₂ CH ₂ O-  -Cl	
1-107	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
1-108	C ₈ H ₁₇	
1-109	C ₉ H ₁₉	
1-110	C ₁₀ H ₂₁	
1-111	C ₁₁ H ₂₃	
1-112	C ₁₂ H ₂₅	
1-113	NH-C ₈ H ₁₇	[53-55]
1-114	NH-C ₉ H ₁₉	
1-115	NH-C ₁₀ H ₂₁	[68-71]
1-116	NH-C ₁₁ H ₂₃	
1-117	O-C ₈ H ₁₇	[23-27]
1-118	O-C ₉ H ₁₉	
1-119	O-C ₁₀ H ₂₁	
1-120	O-C ₁₁ H ₂₃	
1-121	SO-C ₈ H ₁₇	[n _D ^{25.5} 1.5670]

$n = 1 :$

第 2 表

		構造式	
化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-1	H		
2-2	CH ₃		
2-3	C ₂ H ₅		
2-4	H		
2-5	CH ₃		
2-6	C ₂ H ₅		
2-7	H		
2-8	CH ₃		
2-9	C ₂ H ₅		
2-10	H		

* 物理恒数は融点 (°C) または屈折率で示す (以下同じ)。

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-11	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-12	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
2-13	H	CHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  CH ₃	
2-14	H	CH=NOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-15	H	CH=NOCH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-16	H	NHCH ₂ CH ₂ - 	
2-17	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-18	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -  · HCl	
2-19	H	NHCH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
2-20	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-21	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
2-22	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	

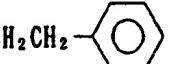
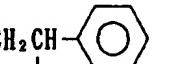
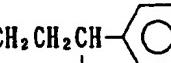
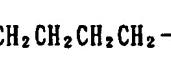
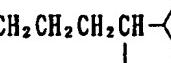
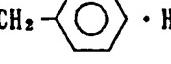
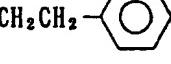
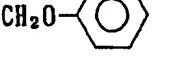
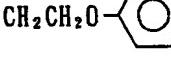
第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-23	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH- CH ₃ C ₆ H ₅	
2-24	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH- C ₆ H ₅	
2-25	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH- CH ₃ C ₆ H ₅	
2-26	H	N-CH ₂ CH ₂ - CH ₃ C ₆ H ₅	
2-27	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅	
2-28	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₃ C ₆ H ₅	
2-29	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₃ C ₆ H ₅	
2-30	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₃ C ₆ H ₅	
2-31	H	NHCH ₂ O- C ₆ H ₅	
2-32	H	NHCH ₂ CH ₂ O- C ₆ H ₅	
2-33	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- C ₆ H ₅	
2-34	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- C ₆ H ₅ · HCl	
2-35	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- C ₆ H ₅	

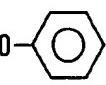
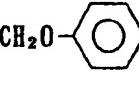
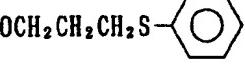
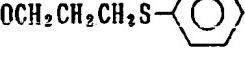
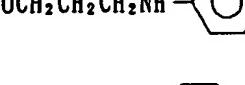
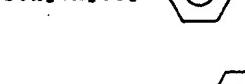
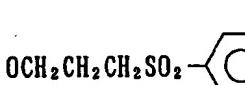
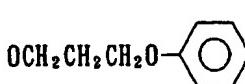
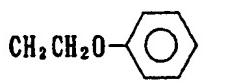
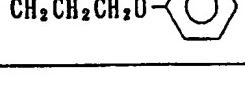
第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-36	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	
2-37	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	
2-38	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-	
2-39	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH-	
2-40	H	N-CH ₂ O-	
2-41	H	N-CH ₂ CH ₂ O-	
2-42	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	
2-43	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	
2-44	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	
2-45	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	
2-46	H	OCH ₂ CH ₂ -	
2-47	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	[79-82]
2-48	H	OCH ₂ CH ₂ CH-	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-49	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	[60-62]
2-50	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
2-51	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-52	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
2-53	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-54	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	
2-55	H	S(CH ₂) ₄ -  O	
2-56	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -  · HCl	
2-57	H	SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-58	H	OCH ₂ O- 	
2-59	H	OCH ₂ CH ₂ O- 	[159-160]
2-60	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[69-70.5]
2-61	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	

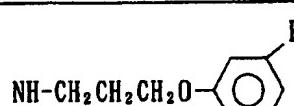
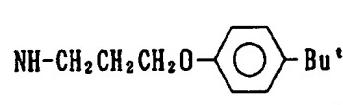
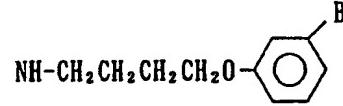
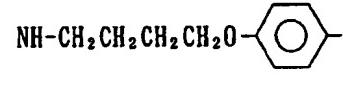
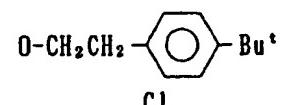
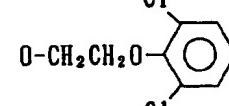
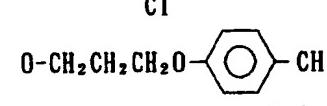
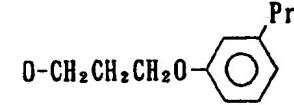
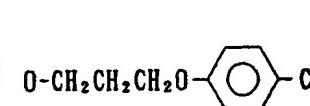
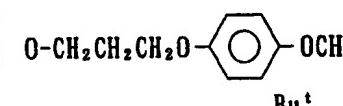
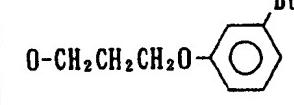
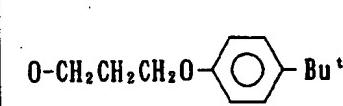
第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-62	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-63	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-64	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ S- 	[60.5-62]
2-65	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-  · HCl	
2-66	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH- 	
2-67	H	OCH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[130-131]
2-68	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[50-52]
2-69	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[87-88]
2-70	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[88-89]
2-71	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ -  · HCl	[112-114]
2-72	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  · HCl	[128-131]
2-73	H	CH ₂ CH ₂ O- 	
2-74	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	

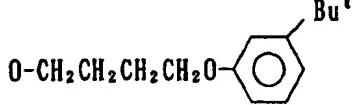
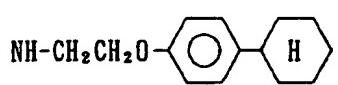
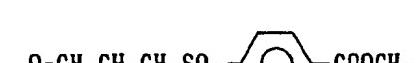
第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-75	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	
2-76	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	
2-77	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	
2-78	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	
2-79	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	
2-80	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	
2-81	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	
2-82	H	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	
2-83	H	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	
2-84	H	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	
2-85	H	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	
2-86	H	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	
2-87	H	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	
2-88	H	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-89	H	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-90	H	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-91	H	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-92	H	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-93	H	O-CH ₂ CH ₂ - 	
2-94	H	O-CH ₂ CH ₂ O- 	
2-95	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[107-109]
2-96	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-97	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-98	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-99	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-100	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-101	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-102	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-103	H	NH-CH ₂ CH ₂ O- 	
2-104	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[55 - 57]
2-105	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	[60 - 62]
2-106	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ - 	
2-107	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	
2-108	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	
2-109	H	C ₉ H ₁₈	
2-110	H	C ₁₀ H ₂₁	
2-111	H	C ₁₁ H ₂₃	
2-112	H	C ₁₂ H ₂₅	
2-113	H	NH-C ₈ H ₁₇	
2-114	H	NH-C ₉ H ₁₉	
2-115	H	NH-C ₁₀ H ₂₁	^{23.4} n _D 1.5162
2-116	H	NH-C ₁₁ H ₂₃	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-117	H	O-C ₈ H ₁₇	^{23.4} n _D 1.5162
2-118	H	O-C ₉ H ₁₉	
2-119	H	O-C ₁₀ H ₂₁	
2-120	H	O-C ₁₁ H ₂₃	
2-121	H	SO-C ₈ H ₁₇	

本発明化合物は、抗高脂血症薬、抗血栓症治療薬、動脈硬化症の治療薬及び予防薬として有用であり、一般式〔I〕の化合物またはその薬学的に許容される塩の純粋な形またはそれらの適当な医薬組成物としての投与は、類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で行うことができる。すなわち、投与方法は、たとえば経口、経鼻、非経口、局所、経皮または経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末または液体の剤形、たとえば、錠剤、坐剤、丸剤、軟質および硬質カプセル、散剤、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、好ましくは、正確な投与量の簡単な投与に適当な単位剤形として行われる。

組成物には、慣用の医薬用担体または賦形剤、および単独のまたは1種の活性成分としての式〔I〕の化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

一般的には、意図された投与様式に応じて、医薬として許容される組成物は、一般式〔I〕の化合物の1種もしくは2種以上またはその薬学的に許容される塩、約1～99重量%、および適当な医薬用賦形剤99～1重量%を含有する。

組成物は、好ましくは、一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上またはその医薬的に許容される塩約5～75重量%を含有し、残部は適当な医薬用賦形剤とする。

好ましい投与経路は経口であり、処置される高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。

このような経口投与用には、一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上また

はその薬学的に許容される塩を含有する医薬的に許容される組成物は、任意の通常用いられる賦形剤たとえば医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成させる。

このような組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤等の形態とする。好ましくはカプセル剤、カシュー剤または錠剤の形態とする。したがって、希釈剤たとえば乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等、崩壊剤たとえばクロスカルメロースナトリウムまたはその誘導体、滑沢剤たとえばステアリン酸マグネシウム等、結合剤たとえばデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等も含有させる。

一般式〔I〕の化合物またはその医薬的に許容される塩は、たとえば、体内で徐々に溶解する担体、たとえば、ポリオキシエチレングリコールおよびポリエチレングリコール(PEG)、たとえば、PEG 1000(96%)およびPEG 4000(4%)に、活性成分約0.5%~約50%を分散して用いる坐剤に製剤化することもできる。

医薬として投与できる液体組成物は、たとえば、一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上(約0.5%~約20%)、またはその医薬的に許容される塩、および任意の医薬アジュvantを、担体、たとえば水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロールまたはエタノール等中に、溶解、分散させるなどの処理を行い、溶液または懸濁液の形態とすることによって製造できる。

本発明の医薬組成物には、所望により少量の補助物質、たとえば潤滑剤または乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、たとえばクエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を加えることもできる。

このような剤形の実際の製造方法は、通常の方法、たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990に従って製造される。

投与される組成物は、いずれにしても、本発明の教示に従って投与された場合

、高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症の緩解の目的で治療的有効量の一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上、またはその医薬的に許容される塩を含有する。

一般的に、一般式〔I〕の化合物またはその医薬的に許容される塩は、個人および処置される高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症によって特徴づけられる病的状態に依存して変動する治療有効量で投与される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式〔I〕の化合物約0.14mg～約14.3mg／日であり、好ましくは体重1kgあたり約0.7mg～約10mg／日、最も好ましくは体重1kgあたり約1.4mg～約7.2mg／日である。たとえば、体重70kgのヒトに投与する場合、一般式〔I〕の化合物またはその医薬的に許容される塩の用量範囲は、1日約10mg～約1.0g、好ましくは1日約50mg～約700mg、最も好ましくは1日約100mg～約500mgである。

産業上の利用可能性：

薬理試験例1 C e l l - f r e eでのコレステロール生合成阻害作用

(1) 酵素系の調製

ラットのコレステロール生合成の酵素系の調製は Biochimica et Biophysica Acta 486巻70～81頁(1977年)に記載の方法に準じて行った。

即ち、SD系雌ラット(体重110～130g)に2%コレステラミン添加飼料を7～10日間摂食させ、コレステロール生合成活性を増加させた。真夜中に放血致死させた後、肝臓を摘出し、2倍容の15mMニコチンアミド、2mM塩化マグネシウムを含む0.1Mリン酸カリ緩衝液(pH7.4)を加え、1000×gで30分間遠心分離して得られた上清を、さらに105000×gで90分間遠心分離し、ミクロソーム画分と上清に分けた。得られた上清は40%～80%硫安沈澱画分(可溶画分)とした。可溶画分及びミクロソーム画分を0.1Mリン酸カリ緩衝液(pH7.4)で、それぞれ1ml/g肝臓、1ml/3g肝臓となるように調製し、16対1の混合比の酵素液として、後記の試験に使用した。

(2) コレステロール生合成活性の測定法

コレステロール生合成活性は、*Biochimica Biophysica Acta* 486巻70~81頁(1977年)に記載の方法に準じて行った。(1)で調製した酵素液 50 μl、0.1M リン酸カリ緩衝液(pH 7.4)、1mM ATP、5mM グルコース-1-リン酸、6mM グルタチオン、6mM 塩化マグネシウム、0.04mM コエンザイムA、0.25mM NAD、0.25mM NADP、1mM 2-¹⁴C-酢酸ナトリウム(111MBq./mmol)からなる溶液に試験薬剤のジメチルスルホキシド溶液2μlを加え、全量を0.2mlとし、37°Cで90分間振盪反応させた。15%水酸化カリウム-エタノール溶液1mlを加えて反応を停止させ、75°Cで1時間加熱した。非けん化物質をn-ヘキサンで抽出した後、濃縮乾固し、少量のクロロホルム-メタノール(1:2)に溶解した。クロロホルム-メタノール溶液をPre-coated Silicagel TLCにスポットし、ベンゼン-酢酸エチル(9:1)で展開した。コレステロール部分を切り取り、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し、本発明化合物の50%阻害濃度(I_{C50}値)を求め、その結果を第3表に示した。

一方、スクアレン-2,3-オキシドサイクラーゼ阻害剤であるAMO 1618(Calbiochem, USA)の作用で生成した¹⁴C-スクアレン-2,3-エポキシドのTLCにおける位置を確認し、TLCの¹⁴C-スクアレン-2,3-エポキシド部分を切り取り液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。本発明化合物は第4表に示すように、¹⁴C-コレステロール生成量の減少に伴って、¹⁴C-スクアレン-2,3-エポキシドが増加することから、コレステロール生合成系のスクアレン-2,3-オキシド サイクラーゼを阻害していることが示唆された。

第3表 コレステロール生合成阻害作用

化合物番号	50%阻害濃度 (IC ₅₀ , μM)	化合物番号	50%阻害濃度 (IC ₅₀ , μM)
1- 17	1. 5	1- 119	9. 0
1- 20	0. 7	2- 47	1. 4
1- 24	2. 6	2- 49	1. 2
1- 27	1. 8	2- 59	2 1
1- 33	6. 2	2- 60	1 0
1- 35	2. 2	2- 64	6. 0
1- 47	7. 0	2- 68	< 1. 0
1- 48	1. 4	2- 71	< 1. 0
1- 49	0. 68	2- 72	6. 0
1- 53	1. 7	2- 95	2. 4
1- 60	4. 8	2- 117	2 2
1- 61	4. 0		
1- 71	2. 4		
1- 115	1 0	AMO 1618	1 4 0

第4表 ステロール生成量

化合物番号	ステロール生成量 (dpm/90min/assay) 6例の平均値		
	コレステロール	スクアレン-2,3-エポキシド	全生成量
試験 1			
対照群	1 5 4 4 8	2 1 2 5	8 5 1 0 2
1 - 1 7			
1 μ M	1 5 2 9 7	3 2 3 8	7 2 0 6 9
3 μ M	8 9 3 8	2 1 0 2	8 2 4 4 6
10 μ M	6 3 6 4	7 3 8 2	7 9 7 3 3
30 μ M	3 5 5 8	1 0 9 1 4	9 5 9 9 0
100 μ M	1 8 3 0	1 2 7 3 6	7 7 4 8 9
試験 2			
対照群	9 4 5 3	9 5 3	5 3 6 2 2
2 - 4 7			
1 μ M	5 2 8 9	2 2 1	5 3 8 0 3
3 μ M	6 3 3 3	1 2 8 0	5 6 3 3 5
10 μ M	4 2 1 0	1 8 3 6	7 2 8 2 3
30 μ M	3 7 8 7	7 1 2 6	6 3 6 6 1

薬理実験例 2 生体内でのコレステロール生合成阻害試験

7~9週令の雄性Crj:ICRマウスを用いた。マウスは照明を昼夜逆転した環境下(午前7時~午後7時、暗)、2%コレステラミン添加飼料を7~10日間摂取させた。試験薬剤(30mg/kg)は、蒸留水あるいは1%ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油水溶液に溶解あるいは懸濁させ、午前10時30分に経口投与した。試験薬剤投与1時間後、マウスに¹⁴C-酢酸ナトリウムを5 μ Ci

/0.5 ml/マウスで腹腔内投与した。その2時間後にエーテル麻酔下、腹部大静脈より血清分離剤入りプラスチック試験管に採血し、約30分～1時間後に10000 rpm遠心し、血清を分離した。血清0.5 mlに20%水酸化カリウム-エタノール溶液1 mlを添加し、75°Cで3時間加熱した。非ケン化物質をn-ヘキサンで抽出した後、濃縮乾固し、少量のクロロホルム-メタノール(1:2)に溶解した。クロロホルム-メタノール溶液を Pre-coated Silicagel TLC にスポットし、ベンゼン-酢酸エチル(9:1)で展開した。コレステロール部分を取り取り、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し、本発明化合物のコレステロール生合成阻害率を求め、その結果を第5表に示した。

第5表 マウスにおけるコレステロール生合成阻害試験 (n=5)

化合物番号	^{14}C -コレステロール, dpm/血清 1ml	阻害率 (%)
対照群	3783	
1-71	575	85
対照群	5694	
2-64	460	92
2-71	73	99
2-72	3980	30

薬理試験例3 血清脂質に対する作用

7～9週令の雄性Crj:ICRマウスを用いた。Triton WR-1339の生理食塩水溶液(350 mg/10 ml/kg)を尾静脈より投与(午前10時～11時)し、同時に絶食を開始した。Triton WR-1339投与の3時間後、6時間後、9時間後に試験化合物(33.3 mg/kg)を1%ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油水溶液に溶解あるいは懸濁させ3回経口投与(総投与量100 mg/kg)した。24時間後にエーテル麻酔下腹部大静脈より

血清分離剤入りプラスチック試験管に採血し、約30分～1時間後に10000 rpm遠心し、血清を得た。この血清の総コレステロール値、HDLコレステロール値、及び総トリグリセリド値を各々測定キットを用い、自動生化学測定装置によって測定した。結果を第6表に示した。

第6表 Triton WR-1339誘発高脂血症マウスにおける血清脂質に対する作用

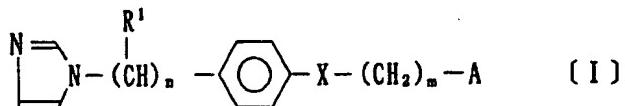
化合物番号 100mg/kg, po	対照群に対する血清脂質の変化量(%) 10例の平均値		
	総コレステロール	HDLコレステロール	総トリグリセリド
1- 17	-29	78	-46
1- 27	-14	65	-22
1- 47	-16	46	-23
1- 60	-22	52	-37
1- 71	-23	82	-20
1-115	-17	22	-25
2- 49	-16	20	-10
2- 71	-30	60	-21
2- 72	-21	28	-29
Pravastatin	-16	-8	-28

産業上の利用可能性：

以上説明したように、本発明は、優れた抗高脂血作用、動脈硬化症の治療および予防効果を有し、かつ、安全で副作用のない新規なイミダゾール誘導体及びその工業的に有利な製造方法を提供するものである。

請求の範囲

1. 一般式〔I〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩



(式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を表し、nは0又は1を表し、XはN-r¹（r¹は水素原子又は低級アルキル基を表す）、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONH又はC(r²)=NO（r²は水素原子又は低級アルキル基を表す）を表し、mは0又は1から12の整数を表し、

Aはメチル基又は式

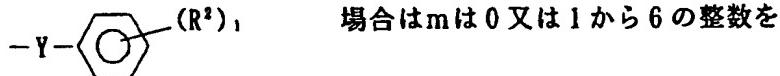


[式中、YはN-r³（r³は水素原子又は低級アルキル基を表す）、N(r⁴)SO₂（r⁴は水素原子または低級アルキル基を表す）、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONH又はC(r⁵)=NO（r⁵は水素原子又は低級アルキル基を表す）を表す。

R²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又はCOOr⁶（r⁶は水素原子又は低級アルキル基を表す）を表し、1は0、1、2又は3を表す。]

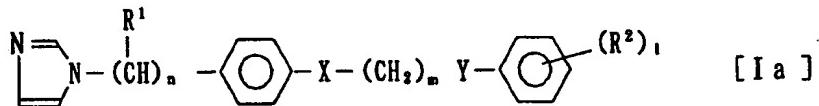
但し、Aがメチル基の場合はmは6から9の整数を表し、

Aが式



表し、更にmが0の場合は、X及びYはCH₂を表す。]

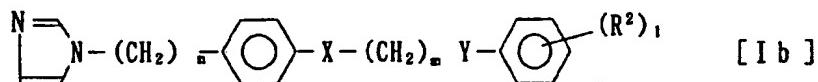
2. 一般式〔Ia〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩



(式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を表し、nは0又は1を表し、XはN-r¹（r¹は水素原子又は低級アルキル基を表す）、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONH又はC(r²)=NO（r²は水素原子又は低級アルキル基を表す）を表し、mは0又は1から12の整数を表し、YはN-r³（

r^3 は水素原子又は低級アルキル基を表す)、N(r^4)SO₂(r^4 は水素原子または低級アルキル基を表す)、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONH又はC(r^5)=NO(r^5 は水素原子又は低級アルキル基を表す)を表し、R²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又はCOOr⁶(r^6 は水素原子又は低級アルキル基を表す)を表し、1は0、1、2又は3を表す。)

3. 一般式 [Ib] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩



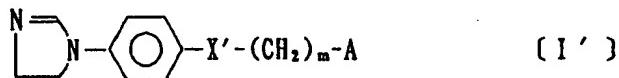
(式中、nは0又は1を表し、XはNH、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONH又はCH=NOを表し、mは0又は1から12の整数を表し、YはNH、NHSO₂、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONH又はCH=NOを表し、R²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又はCOOr⁶(r^6 は水素原子又は低級アルキル基を表す)を表し、1は0、1、2又は3を表す。)

4. 一般式 [II]



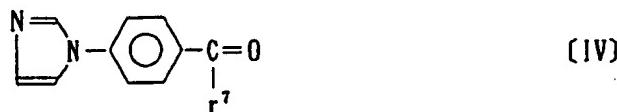
(式中、X'はN- r^1 (r^1 は前出と同じ意味を表す)、O、S又はC(r^5)=NO(r^5 は前出と同じ意味を表す。)で表わされる化合物と、一般式(III)
Hal-(CH₂)_m-A
(III)

(式中、mおよびAは前記と同じ意味を表し、Halはハロゲン原子を表す。)で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式[I']



(式中、X'、m及びAは前出と同じ意味を表す。)
で表わされる化合物の製造方法。

5. 一般式 (IV)



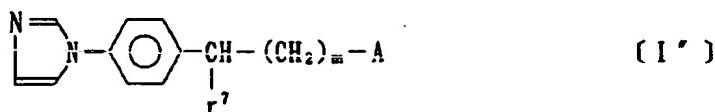
(式中、 r^7 は水素原子又はメチル基を表す。)

で表わされる化合物と、一般式 (V)



(式中、 m 及び A は前記と同じ意味を表し、 r^8 は低級アルキル基を表す。)

で表わされる化合物とを反応させた後、還元することを特徴とする一般式 (I')



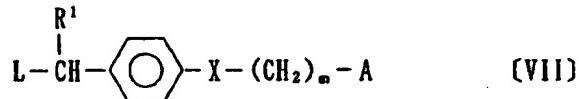
(式中、 m 、 A 及び r^7 は前出と同じ意味を表す。)

で表わされる化合物の製造方法。

6. 一般式 (VI)

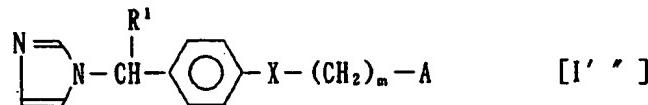


(式中、Mは水素原子またはアルカリ金属を表す。) で表わされる化合物と、一般式 (VII)



(式中、 R^1 、 X 、 m 及び A は前記と同じ意味を表し、 L は脱離基を表す。)

で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式 (I)



(式中、 R^1 、 X 、 m 及び A は前記と同じ意味を表す。) で表わされる化合物の
製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D233/58, 233/60, 233/61 // A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D233/58, 233/60, 233/61

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 50-148357, A (Schering AG.), November 27, 1975 (27. 11. 75) (Family: none)	1 - 6
X	JP, 52-83557, A (Bayer AG.), July 12, 1977 (12. 07. 77) (Family: none)	1, 2, 6 3 - 4
X	JP, 55-69567, A (Eisai Co., Ltd.), May 26, 1980 (26. 05. 80) & DE, 2946020, A & US, 4301169, A	1 - 5 6
X	JP, 55-100368, A (Pfizer Corp.), July 31, 1980 (31. 07. 80) (Family: none)	1 - 6
X	JP, 55-164677, A (Shionogi & Co., Ltd.), December 22, 1980 (22. 12. 80) & DE, 3021467, A & US, 4463011, A	1-3, 6 4, 5
Y	JP, 63-23868, A (E.I. Du Pont de Nemours & Co.), February 1, 1988 (01. 02. 88) (Family: none)	1 - 6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 5, 1995 (05. 06. 95)

Date of mailing of the international search report

June 27, 1995 (27. 06. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00827

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 63-119425, A (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), May 24, 1988 (24. 05. 88) (Family: none)	1 - 5 6
X Y	JP, 1-290663, A (Schering AG.), November 22, 1989 (22. 11. 89) & EP, 337928, A & US, 4916144, A	1 - 5 6

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL^a C 07D 233/58, 233/60, 233/61//
A 61K 31/415

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL^a C 07D 233/58, 233/60, 233/61

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 50-148357, A(シェーリング・アクチングゼルシヤフト), 27. 11月. 1975 (27. 11. 75) (ファミリーなし)	1-6
X Y	JP, 52-83557, A(バイエル・アクチングゼルシヤフト) 12. 7月. 1977 (12. 07. 77) (ファミリーなし)	1, 2, 6 3-4
X Y	JP, 55-69567, A(エーザイ株式会社), 26. 5月. 1980 (26. 05. 80)	1-5 6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に意義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当事者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「S」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 06. 95

国際調査報告の発送日

27.06.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

佐野 整博

4 C

7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	&DE, 2946020, A&US, 4301169, A	
X	JP, 55-100368, A(ファイザー・コーポレーション), 31. 7月. 1980(31. 07. 80)(ファミリーなし)	1-6
X	JP, 55-164677, A(塩野義製薬株式会社), 22. 12月. 1980(22. 12. 80)	1-3, 6
Y	&DE, 3021467, A&US, 4463011, A	4, 5
Y	JP, 63-23868, A(イー・アイ・デュポン・ド・ネモアース・アンド・コパニー), 1. 2月. 1988(01. 02. 88)(ファミリーなし)	1-6
X	JP, 63-119425, A(吉富製薬株式会社), 24. 5月. 1988(24. 05. 88)(ファミリーなし)	1-5 6
X	JP, 1-290663, A(シェーリング・アクチエングゼルシャフト), 22. 11月. 1989(22. 11. 89)	1-5
Y	&EP, 337928, A&US, 4916144, A	6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.